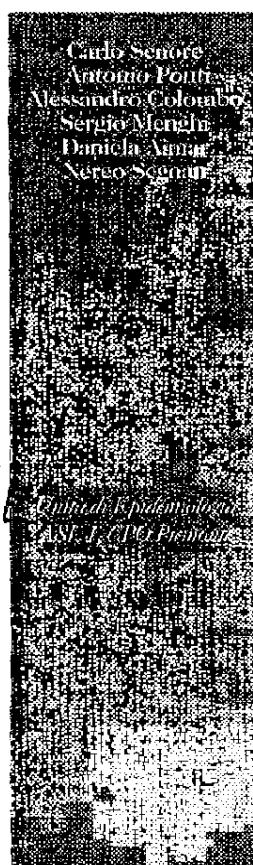


COTININA URINARIA
COME INDICATORE
DI ESPOSIZIONE
A FUMO PASSIVO



Abbiamo studiato l'associazione tra esposizione a fumo passivo, derivata da interviste condotte con un questionario standardizzato, e cotinina urinaria in due gruppi di ex-fumatori: 95 soggetti che avevano smesso di fumare nell'ambito di un trial di valutazione di efficacia di diversi metodi di cessazione del fumo in medicina generale e 33 ex-fumatori individuati da un campione di assistiti dei medici partecipanti al trial, utilizzato come riferimento per stimare il tasso di cessazione spontanea tra i fumatori non reclutati. I livelli di cotinina urinaria, dosata con il metodo radioimmunologico, mostrano una significativa tendenza all'aumento in relazione alla durata del periodo trascorso a domicilio a contatto con fumatori (1 ng/mg di cotinina ogni 3 ore di esposizione). Un'analogia relazione è rilevabile per le esposizioni in locali pubblici, ma solo per i soggetti che riferiscono una elevata concentrazione di fumo nell'ambiente (1 ng/mg di cotinina ogni 45' di esposizione). Per quanto riguarda l'esposizione in ambiente di lavoro si osserva un'associazione tra il giudizio degli intervistati sulla fumosità dell'ambiente e la concentrazione di cotinina, mentre non si rileva una chiara relazione con la durata di esposizione. L'utilizzo di questionari standardizzati, per stimare l'esposizione a fumo passivo in studi etiologici, appare giustificato. I soggetti non esposti a domicilio non rappresentano necessariamente un valido gruppo di controllo in tali studi, in quanto spesso sono rilevabili esposizioni rilevanti in ambienti extra-domestici, correlabili a livelli elevati di cotinina urinaria. La classificazione di questi soggetti tende a determinare una diluizione dell'effetto dell'esposizione, con conseguente sottostima del rischio ad essa attribuibile.

INTRODUZIONE. Diverse rassegne sistematiche della letteratura hanno concluso che, in base all'evidenza disponibile, si può affermare che l'esposizione a fumo passivo determina un aumento del rischio di ammalarsi di tumore del polmone [1,2] ed è causa di coronaropatia [3] e di disturbi respiratori acuti e cronici negli adulti e nei bambini [4-6].

URINARY COTININE AS AN
INDICATOR OF EXPOSURE
TO PASSIVE SMOKING

We studied the association between self-reported exposure to passive smoking (ETS) and urinary cotinine among 95 ex-smokers, who had quit in the context of a smoking cessation trial in general practice, and among 33 ex-smokers who had been contacted in the context of a study aimed at estimating the spontaneous cessation rate among smokers, listed in the rosters of the General Practitioners participating in the trial, who had not been offered recruitment. The results of multivariate linear regression analysis indicated that duration of exposure at home was strongly related to cotinine levels (increase of 1 ng/mg every 3 hours of exposure at home), quantified by radioimmunoassay. Duration of exposure in public places showed a similar effect, but the association was significant only among subjects who reported having been exposed in a heavily ETS polluted environment (increase of 1 ng/mg every 45 minutes of exposure). Among subjects exposed at work cotinine concentration was associated to subjects' judgement of the concentration of ETS, rather than to duration of exposure. Standardized questionnaires may provide a reasonably accurate description of ETS exposure and they can be used to assess exposure in etiologic studies. Non-smokers not exposed to ETS at home may not represent an appropriate control group in such studies. Indeed, they may be exposed to other sources, as indicated by the relatively high levels of urinary cotinine among ex-smokers not exposed at home in our study. Misclassification of these subjects may result in a dilution of the effect of the exposure.

Queste conclusioni sono state però oggetto di forti critiche.

Sono state avanzate riserve relativamente alla plausibilità dei risultati pubblicati sugli effetti per la salute del fumo passivo, perché evidenzierebbero un rischio per la salute limitatamente ai soggetti esposti in ambiente domestico, ma non in relazione ad espo-

sizioni in altri ambienti e in particolare sul lavoro [7-9]. Le critiche più frequenti riguardano però la metodologia utilizzata per la definizione dei soggetti in studio. Numerosi autori hanno infatti messo in discussione l'accuratezza con cui sono stati classificati i soggetti in relazione alla loro abitudine al fumo. Secondo questi autori l'associazione osservata tra fumo passivo e tumore del polmone o malattie cardiovascolari non potrebbe essere interpretata come causale, ma risulterebbe semplicemente dal fatto che ex-fumatori o piccoli fumatori sarebbero stati erroneamente classificati come non-fumatori. L'effetto di tale misclassificazione sarebbe una sovras stima del rischio associato all'esposizione [8-11].

Con lo scopo di ridurre e/o quantificare questa potenziale misclassificazione sono stati utilizzati in alcuni studi indicatori biologici di esposizione per validare quanto dichiarato nelle interviste.

L'indicatore più usato è la cotinina, un metabolita della nicotina escreto nelle urine e nella saliva. Si tratta di una sostanza estremamente specifica per il fumo di tabacco, in quanto non esistono in pratica altre possibili esposizioni che possano influenzarne la concentrazione nei liquidi organici [12-14]. Esiste però una ampia variabilità inter-individuale nel metabolismo della nicotina e quindi nel tipo e nella quantità di metaboliti escreti e nella loro emivita [15-17]. Inoltre, poiché la cotinina ha un'emivita di circa 3 giorni e non è più dosabile nell'urina dopo una settimana dall'ultima esposizione, può essere utilizzata soltanto per valutare esposizioni che hanno avuto luogo negli ultimi 3-4 giorni precedenti il prelievo [14,15].

Numerosi studi [18-25] hanno evidenziato una buona associazione tra livelli di esposizione rilevati mediante questionari e la concentrazione di metaboliti della nicotina nei liquidi organici degli stessi soggetti. Tuttavia tale associazione non è stata rilevata da altri autori [26-27].

Inoltre sono state avanzate critiche relative al fatto che in molti casi non vi è concordanza tra livelli di tali metaboliti e rischio di malattia [26].

Gli studi che hanno analizzato la relazione tra concentrazione di cotinina (urinaria o salivare) e livelli di esposizione a fumo passivo in ambiente di lavoro o locali pubblici, determinati attraverso questionari, sono meno numerosi di quelli condotti su soggetti esposti in ambiente domestico. La caratterizzazione delle esposizioni extra-domestiche appare però rilevante ai fini della valutazione delle possibili fonti di misclassificazione negli studi sugli effetti nocivi del fumo passivo. Si può infatti osservare che la stima del rischio ottenuta nella maggioranza di questi studi potrebbe risultare distorta anche come conseguenza del fatto che vengono considerati non-esposte persone che non convivono con un fumatore. In realtà una parte di tali soggetti potrebbe essere esposta ad altre fonti di fumo passivo, esterne all'ambiente domestico.

Questo studio si propone di verificare l'associazione tra livelli di esposizione a fumo passivo dichiarati da ex-fumatori e la concentrazione delle cotinine nelle urine degli stessi soggetti.

In particolare, in relazione all'effetto di esposizioni diverse da quella domestica, è stato analizzato il ruolo di potenziali fonti di misclassificazione sull'associazione tra livelli di esposizione riferiti e valori di cotinina osservati.

METODI. Sono stati considerati per questa analisi due gruppi di ex-fumatori, maschi e femmine di età compresa tra 20 e 60 anni, che avevano accettato l'invito ad effettuare un prelievo di urina e saliva per la valutazione biochimica della loro effettiva astinenza dal fumo di tabacco. Il primo gruppo è costituito da soggetti (N=95) che avevano smesso di fumare nell'ambito di un trial di valutazione di efficacia di diversi metodi di cessazione del fumo in medicina generale [28]. Il secondo gruppo è rappresentato da ex-fumatori (N=33) individuati da un campione di assistiti dei medici partecipanti al trial, utilizzato come gruppo di riferimento per stimare il tasso di cessazione spontaneo nella popolazione di fumatori non inserita nel trial e per studiare i determinanti del reclutamento [29].

La validazione biochimica è considerata una procedura standard negli studi che si propongono di valutare l'efficacia di metodi di cessazione dell'abitudine al fumo [30]. Anche nelle indagini di popolazione la validazione biochimica viene raccomandata quando si vogliono stimare con maggiore precisione i tassi di cessazione e/o i determinanti del successo dei tentativi di smettere.

I soggetti che al momento dell'intervista telefonica (follow-up a 6 e/o 12 mesi per i fumatori reclutati nel trial) dichiaravano di aver smesso di fumare da almeno una settimana venivano invitati a presentarsi per un prelievo di urina e di saliva. Al momento della raccolta dei campioni veniva loro richiesto di rispondere ad un breve questionario mirante a raccogliere informazioni relativamente ad un eventuale uso di tabacco e ad eventuali esposizioni a fumo passivo nei giorni precedenti il prelievo. In particolare, per quanto riguarda il fumo passivo, venivano identificate come possibili fonti di esposizione l'ambiente domestico, quello lavorativo, i mezzi di trasporto (pubblici e/o privati), i locali pubblici. Per ognuna di tali fonti veniva richiesto di indicare il numero di ore trascorso a contatto con fumatori, il numero di fumatori presenti e di esprimere un giudizio sull'intensità dell'esposizione (livello di fumosità dell'ambiente: molto/abbastanza/poco/affatto fumoso). Per l'esposizione a domicilio il periodo di riferimento considerato era la settimana precedente il prelievo, mentre per le altre fonti veniva richiesto di riportare le esposizioni che avevano avuto luogo negli ultimi 3 giorni precedenti il prelievo. Le domande relative all'esposizione a fumo passivo erano già state validate ed utilizzate in un questionario più ampio, disegnato per quantificare l'esposizione a fumo passivo in uno studio multicentrico [21].

L'appuntamento per il prelievo veniva fissato normalmente entro le due settimane successive all'intervista telefonica. I campioni di urina e saliva venivano suddivisi rispettivamente in 3 e 2 provette e immediatamente congelati e conservati alla temperatura di -18°C fino al trasporto (in contenitore termico con ghiaccio secco) al laboratorio per l'analisi. Per tutti i soggetti reclutati nel trial che si erano dichiarati ex-fumatori sia all'intervista di follow-up a 6 mesi che a quella a 12 mesi sono disponibili due prelievi. In questi casi è stato considerato solo il primo ai fini dell'analisi.

La determinazione della concentrazione di cotinina è stata condotta presso l'Analytisch-biologisch Forschungslabor di Monaco di Baviera. Il dosaggio della cotinina è stato effettuato utilizzando il metodo radio-immunologico [31,32]. Per ogni campione sono

Tabella 1. Valori di cotinina urinaria (NG/MG di creatinina) per diverse fonti di esposizione a fumo passivo.
Table 1. Urinary cotinine levels (NG/MG of creatinine) in subjects exposed to different sources of passive smoking.

	Media	Mediana	Range
Tutti i soggetti (N=91)	7,9	5,4	0,0-48,8
Soggetti esposti solo a casa (N=14)	7,6	3,9	0,9-27,1
Soggetti esposti solo in ambiente di lavoro (N=26)	4,6	3,3	0,9-13,3
Soggetti esposti solo in locali pubblici (N=23)	5,7	4,2	0,9-14,4
Soggetti non esposti (N=17)	4,1	2,6	0,0-13,3
Soggetti esposti a tutte le fonti (N=5)	8,8	8,1	6,7-14,0

state effettuate da 2 a 4 determinazioni ripetute ed è stata utilizzata la media delle determinazioni. Per un quinto dei campioni l'analisi è stata ripetuta per controllo con la gaschromatografia [33].

I valori di cotinina rilevati sono stati standardizzati per il volume urinario calcolando il rapporto cotinina/creatinina [32], corretto per i valori medi di creatinuria osservati nei maschi e nelle femmine nel campione considerato (vedi appendice). Il dosaggio della creatinina è stato effettuato presso il laboratorio analisi dell'ospedale S. Giovanni AS di Torino.

Ai fini dell'analisi presentata sono stati considerati solo i dati relativi ai prelievi di urina. I livelli di cotinina nell'urina e nella saliva mostrano una correlazione molto elevata e solo in un caso si è osservata una discrepanza tra un valore urinario inferiore al cut-off utilizzato per definire gli ex-fumatori e un valore salivare compatibile con consumo attivo di tabacco.

Sulla base della distribuzione dei valori di cotinina osservati e dei dati della letteratura [12,14] ai fini della classificazione degli ex fumatori nel trial era stato utilizzato un cut-off di 100 ng/mg per la concentrazione di cotinina nell'urina. Ai fini di questa analisi è stato però adottato un criterio più restrittivo, adottato anche in altri studi di validazione di esposizione a fumo passivo [21], che esclude soggetti con valori di cotinina uguali o superiori a 50 ng/mg.

La relazione tra la cotinina urinaria e gli indicatori di esposizione è stata studiata con analisi multivariata. I valori di concentrazione urinaria della cotinina presentano una distribuzione fortemente asimmetrica. Vari autori hanno utilizzato nell'analisi il logaritmo del valore di cotinina urinaria, che presenta una distribuzione normale [20-22]. Tuttavia, poiché in questo caso i modelli stimati utilizzando come variabile dipendente il logaritmo della concentrazione di cotinina non presentavano sostanziali miglioramenti rispetto a quelli utilizzavano la variabile dipendente nella scala originale (i valori di R-squared non corretto e corretto erano sostanzialmente invariati), sono stati utilizzati i valori di cotinina espressi nella scala originale (ng/mg creatinina).

Le variabili qualitative utilizzate per caratterizzare l'intensità dell'esposizione in ognuna delle sedi considerate sono state inserite nei modelli multivariati come variabili dicotomiche, raggruppando nel livello di riferimento i soggetti non esposti a quella particolare fonte e quelli che riportavano una bassa intensità di esposizione (ambiente non fumoso o poco fumoso). L'esposizione è stata quindi caratterizzata per ciascuna delle fonti considerate come risultato della combinazione dei seguenti fattori:

X_1 = Durata di esposizione/dose (numero di ore; 0=nessuna esposizione)

X_2 = Intensità (valutazione qualitativa 0=nessuna esposizione/ambiente non fumoso o poco fumoso)

$X_1 \cdot X_2$ = Interazione tra durata e intensità dell'esposizione

Il modello che descrive l'effetto di ciascuna singola esposizione può quindi essere scritto come:

Concentrazione di cotinina = $\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_1 \cdot X_2$

L'analisi è stata condotta utilizzando il programma di analisi statistica SAS [34].

RISULTATI. Su 128 soggetti per cui era disponibile il prelievo di urina 27 avevano dichiarato all'intervista di aver fatto uso di tabacco nella settimana precedente il prelievo. Inoltre 9 soggetti che dichiaravano di non aver fatto uso di tabacco nella settimana precedente il prelievo presentavano valori standardizzati di concentrazione urinaria di cotinina superiori a 100 ng/mg e 1 soggetto presentava un valore pari a 85,6 ng/mg.

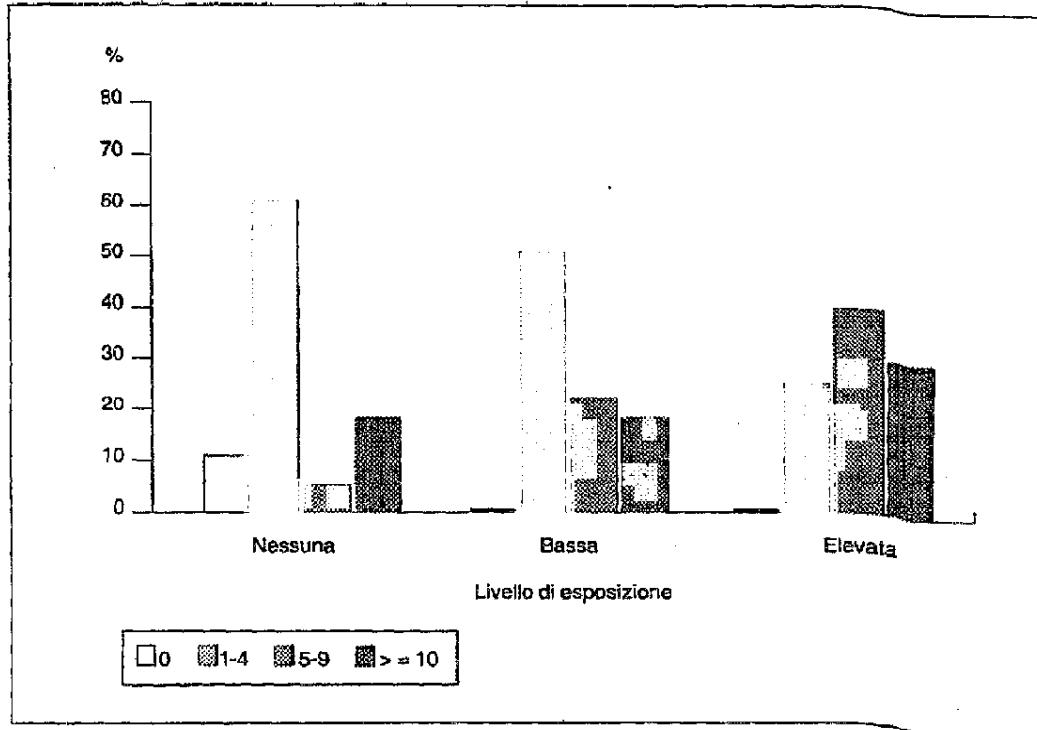
L'analisi è stata quindi ristretta ai 91 soggetti che avevano dichiarato di non aver fatto uso di tabacco nella settimana precedente il prelievo e che presentavano valori di cotinina inferiori ai 50 ng/mg. L'inclusione del soggetto con valori di cotinina compresi tra 50 e 100 ng/mg non comporterebbe comunque modifiche dei risultati. 24 soggetti hanno dichiarato di essere esposti a fumo passivo a domicilio, 44 sul lavoro (58,7% dei soggetti occupati) e 42 menzionavano esposizioni in occasione di permanenza in locali pubblici.

Solo 5 soggetti hanno menzionato esposizioni a tutte le fonti considerate (Tab. I). Considerando i soggetti che hanno riferito di avere avuto occasioni di esposizione ad una sola fonte, i valori più elevati di cotinina urinaria si riscontrano tra i soggetti esposti solo a domicilio e quelli esposti nei locali pubblici (Tab. I).

Rispetto a soggetti che menzionano solo esposizioni di breve durata (<10 ore a domicilio, o <3 ore in luoghi pubblici, o meno di 8 ore al lavoro) in ciascun ambiente o in non più di 2 diversi ambienti, tra coloro che riferiscono esposizioni estremamente prolungate per ciascuna fonte (>20 ore a domicilio, o >4 ore in luoghi pubblici, o >16 ore al lavoro), o esposizioni prolungate a diverse fonti, si rileva (Fig. 1) una proporzione significativamente più elevata di individui con valori di cotinina intermedi (5-9 ng/mg) o elevati (>10 ng/mg): OR (concentrazione di cotinina intermedia+elevata vs bassa): 3,1, p=0,046. Si può comunque notare che il 18,8% dei soggetti che non riferiscono alcuna occasione di esposizione a fumo passivo presenta valori di cotinina uguali o superiori a 10 ng/mg.

La correlazione tra le variabili indipendenti considerate nell'analisi risulta bassa e in nessun caso statisticamente significativa (dati non presentati).

Figura 1. Distribuzione dei valori di cotinina per livello di esposizione.
 Figure 1. Distribution of cotinine values for different exposure levels.



Gli indicatori di esposizione a fumo passivo a domicilio e nei locali pubblici emergono come determinanti della concentrazione di cotinina urinaria, in un modello multivariato che include tutti i soggetti. I valori di cotinina mostrano una significativa tendenza all'aumento in relazione alla durata del periodo trascorso a domicilio a contatto con fumatori. L'effetto della durata dell'esposizione non è modificato per i soggetti che riferiscono una elevata concentrazione di fumo nell'ambiente. Per contro, nel caso dell'esposizione a fumo passivo in locali pubblici, la tendenza all'aumento dei valori urinari di cotinina con l'aumentare delle ore di esposizione a fumo passivo è riscontrabile solo per coloro che dichiarano di essere stati in locali molto fumosi (Tab. II). Non si rileva un'associazione significativa con l'esposizione lavorativa.

Restringendo l'analisi ai quei soggetti che hanno avuto anche opportunità di esposizione lavorativa nei giorni precedenti il prelievo (prelievo effettuato dopo almeno un giorno di lavoro), si mantiene una associazione statisticamente significativa tra livelli di cotinina

e esposizione a fumo passivo a domicilio. Un modello che include gli indicatori di esposizione lavorativa in aggiunta al numero di ore trascorse a domicilio con fumatori mostra una capacità predittiva analoga a quella di un modello che include invece gli indicatori di esposizione nei locali pubblici (Tab. III). Si deve osservare però che una relazione tra durata di esposizione e livelli di cotinina, anche se limitatamente a periodi trascorsi in locali con elevata concentrazione di fumo, è rilevabile solo in relazione alla permanenza in locali pubblici. In relazione all'esposizione in ambiente lavorativo si rileva un'associazione con il livello di intensità di fumo nell'ambiente riferito nel questionario, mentre non si evidenzia una chiara relazione con la durata di esposizione.

Considerando solo i soggetti occupati non conviventi con fumatori, l'esposizione in locali pubblici appare come l'unico fattore predittivo dei livelli di cotinina urinaria, che mostra un aumento significativo in relazione al numero di ore trascorse in locali molto fumosi (dati non presentati). Per quanto riguarda l'esposizio-

Tabella II. Associazione tra indicatori di esposizione derivati dal questionario e livelli di cotinina urinaria. Tutti i soggetti.
 Table II. Association of self reported exposure to urinary cotinine. All subjects.

N Soggetti = 91	Beta	Errore Standard	P	Aumento della durata di esposizione associata ad un aumento di 1ug/dl di cotinina urinaria
Esposizione a casa (numero di ore)	0,33	0,06	<0,001	15 ore 10'
Esposizione in locali pubblici (numero di ore)	-0,79	0,48	0,10	
Esposizione in locali pubblici (intensità)	-2,03	2,39	0,40	
Ore x Intensità (locali pubblici)	2,74	0,69	<0,001	3 ore 40'

Tabella III. Associazione tra livelli dichiarati di esposizione in locali pubblici, in ambiente di lavoro e livelli di cotinina urinaria. Soggetti che hanno effettuato il prelievo nei giorni da martedì a venerdì.

Table III. Association of self reported exposure at work or in public places to urinary cotinine levels. Urine sample collected at least 1 working day after week-end (tuesday to friday).

N. Soggetti = 67	Beta	Error Standard	P	R ² minima
Esposizione a casa (numero di ore)	0,23	0,05	<0,001	
Esposizione in locali pubblici (numero di ore)	-0,39	0,30	0,21	
Esposizione in locali pubblici (intensità)	-0,99	1,97	0,62	
Ore x Intensità (locali pubblici)	1,38	0,71	0,06	0,24
Esposizione a casa (numero di ore)	0,17	0,05	<0,001	
Esposizione sul lavoro (numero di ore)	0,03	0,07	0,44	
Esposizione sul lavoro (intensità)	4,50	2,3	0,05	
Ore x Intensità (lavoro)	-0,17	0,13	0,19	0,21

ne lavorativa si conferma un'associazione significativa tra l'intensità dell'esposizione dichiarata nel questionario e i livelli di cotinina urinaria solo per i soggetti che hanno avuto occasioni di esposizione nei 3 giorni precedenti il prelievo (soggetti con prelievo effettuato negli ultimi due giorni lavorativi della settimana). Neanche in questo caso si rileva un'associazione tra livelli di cotinina e durata di esposizione dichiarata dai soggetti esposti (Tab. IV). In questo ridotto sottogruppo di soggetti l'esposizione lavorativa appare come l'unico determinante dei livelli di cotinina urinaria.

DISCUSSIONE. Nell'interpretazione di questi risultati occorre valutare alcune possibili limitazioni dello studio relative alle dimensioni e alle caratteristiche della popolazione.

L'analisi è stata condotta su un numero relativamente ridotto di casi. Ciò ha impedito ad esempio di condurre analisi più dettagliate relativamente a diversi livelli di intensità di esposizione, differenziando soggetti che hanno soggiornato a contatto con fumatori in ambienti poco fumosi da quelli che non hanno avuto alcuna esposizione in quella specifica fonte. La scarsa numerosità dei casi non sembra però limitare la validità dei risultati che paiono compatibili con le conoscenze relative al metabolismo della cotinina e vengono riprodotti in modo consistente nelle analisi condotte nei diversi sottogruppi considerati.

Sono stati inclusi nell'analisi due diversi gruppi di ex-fumatori: in un caso si trattava di soggetti che avevano abbandonato l'abitudine al fumo nell'ambito di un intervento preventivo, su sollecitazione del medico di famiglia, mentre i soggetti nel secondo gruppo aveva-

no smesso i fumare spontaneamente. Questa differenza potrebbe eventualmente determinare una maggior tendenza dei soggetti inclusi nel programma di cessazione a non dichiarare episodi di fumo attivo. Questa possibile classificazione dovrebbe essere però praticamente esclusa dall'adozione di criteri restrittivi (cotinina urinaria <50ng/mg) per definire gli ex-fumatori da includere nell'analisi.

Non vi sono d'altronde ragioni per pensare ad un differente livello di accuratezza nel riferire le caratteristiche quantitative e qualitative dell'esposizione a fumo passivo da parte dei soggetti inclusi nel trial rispetto agli ex-fumatori individuati nella popolazione generale. Il consenso al prelievo di un campione di urina, richiesto a tutti i soggetti secondo la stessa procedura standard, non faceva riferimento alla possibilità di valutare eventuali esposizioni a fumo di tabacco.

Non si può escludere però che soggetti che hanno smesso di fumare da poco tempo, come è il caso degli ex-fumatori considerati in questo studio, tendano a rilevare e a riportare con maggiore accuratezza (od eventualmente a sovrastimare) occasioni di esposizione a fumo passivo, rispetto a non fumatori.

I risultati di questa analisi sono comunque consistenti con quanto riportato in letteratura e confermano una buona corrispondenza tra i livelli di cotinina urinaria e il livello di esposizione rilevabile tramite un'intervista condotta con un questionario standardizzato su soggetti che si dichiaravano non fumatori [20-22]. L'esposizione a domicilio costituisce il determinante più importante dei livelli di cotinina nei soggetti esposti a fumo passivo. Tuttavia appare anche importante il contributo indipendente di altre fonti di espo-

Tabella IV. Associazione tra esposizione in ambiente di lavoro e livelli di cotinina urinaria. Soggetti non esposti a casa prelievo effettuato negli ultimi giorni della settimana (giovedì e venerdì).

Table IV. Association of work exposure to urinary cotinine levels. Subjects non exposed at home. Urine sample collected on thursday or friday.

N. Soggetti = 28	Beta	Error Standard	P
Esposizione sul lavoro (numero di ore)	0,07	0,12	0,59
Esposizione sul lavoro (intensità)	18,67	2,3	0,04
Ore x Intensità (lavoro)	-0,75	0,40	0,08

sizione, in particolare le esposizioni che si verificano durante il tempo libero.

L'effetto dell'esposizione sul luogo di lavoro appare più difficile da evidenziare e più facilmente soggetto a misclassificazione. Una ovvia fonte di errore è rappresentata dalle caratteristiche dell'indicatore utilizzato. Data la sua erinità relativamente breve, in assenza di occasioni di esposizione recenti (come si verifica successivamente a giornate/periodi festivi) la cotinina può risultare non più rilevabile nelle urine. I risultati dell'analisi condotta su soggetti non esposti a domicilio sembrano peraltro suggerire che esposizioni non continuative possono essere rilevabili solo se ripetute su più giorni. Contrariamente a quanto riportato in altri studi [21], si deve comunque osservare una scarsa corrispondenza tra indicatore biologico e dati relativi alla durata di esposizione sul lavoro rilevati dal questionario. Apparentemente i soggetti intervistati sono in grado di dare un giudizio qualitativo sull'intensità del fumo nell'ambiente, ma tendono probabilmente a sovrastimare la durata di esposizione. Una possibile spiegazione di questa osservazione può essere la tendenza ad identificare la durata dell'esposizione con la durata dell'orario lavorativo, anche per la difficoltà a ricordare con precisione la durata degli effettivi episodi di esposizione. Una particolare attenzione dovrebbe essere rivolta a questo aspetto nel disegnare il questionario, nella conduzione dell'intervista e nella validazione delle risposte da parte dell'intervistatore.

L'utilizzo delle informazioni ricavate da questionari standardizzati per valutare i livelli di esposizione a fumo passivo in studi disegnati per stimare il rischio per la salute associato all'esposizione appare comunque giustificato. L'impiego di indicatori biologici in sostituzione delle informazioni fornite dai soggetti non garantisce dal rischio di una misclassificazione. In particolare, nel caso di esposizioni non continuative è possibile sottostimare l'esposizione se non si considerano nella valutazione dei dati le effettive opportunità di esposizione nell'intervallo di erinità dell'indicatore. Più in generale questi dati sembrano indicare che soggetti non esposti a domicilio non rappresentano un valido gruppo di controllo per studiare gli effetti sulla salute del fumo passivo. Anche questi soggetti presentano infatti livelli relativamente elevati di cotinina urinaria, che sono correlabili ad esposizioni in ambiente extra-domestico. La misclassificazione di questi soggetti tende a determinare una diluizione dell'effetto dell'esposizione, con una conseguente sottostima del rischio ad essa attribuibile. Tale aspetto è stato trascurato nelle critiche agli studi che dimostrano un effetto nocivo del fumo passivo.

APPENDICE. La creatininuria è stata utilizzata per standardizzare per densità urinaria i valori di cotinina dosati nelle urine dei soggetti. L'algoritmo utilizzato è stato il seguente:

cotinina standardizzata=cotinina*K/creatininuria
dove K= 1,25 mg/ml per i maschi - 0,93 mg/ml per le femmine

I valori di K corrispondono ai valori medi di creatininuria rilevati nel gruppo di soggetti esaminati.

Il Prof. Dr. E. Adlkofler e il Dr. G. Scherer dell'Analytisch-biologisches Forschungslabor, Muenchen hanno fornito le misurazioni della cotinina utilizzate per questo studio e molti altri consigli. Il Dr. P. Varia dell'ospedale S. Giovanni A.S. di Torino ha proceduto alla determinazione

della creatininuria. Il Prof. G. Giuntini e il Dr. R. Pautrizi del Reparto Polmonare dell'Istituto di Fisiologia Clinica del Consiglio Nazionale delle Ricerche di Pisa hanno contribuito alla validazione dei dati. Si ringraziano inoltre il Dr. P.G. Maggioretti, del Settore Endocrinologia Sanitaria dell'A.S. I di Torino, per il suo contributo al progetto sulla assezione del fumo, di cui questo studio è parte, e il Prof. M. Abrahamowicz, dell'università McGill di Montreal, per gli utili suggerimenti e i commenti su una precedente versione del lavoro. Uno dei mentori di questo studio (S.M.) si è laureato in Medicina e Chirurgia presso l'Università degli Studi di Torino nell'anno accademico 1990-91 con una tesi (relatore: Prof. G. Pandolfo) sulla validazione biochimica della risorsa all'abitazione al fumo che ha utilizzato in parte la medesima fonte dei dati qui pubblicati.

BIBLIOGRAFIA

1. Hacesiew AK, LAW MR, WALD NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ* 1997; 315: 980-88.
2. US Environmental Protection Agency. *Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer other disorders*. EPA/600/R-90/004F. Washington, DC, 1990, 1992.
3. LAW MR, MORRIS JK, WALD NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 1997; 315: 973-80.
4. BRITTON JR, WEISS ST. Health effects of passive smoking 8. Passive smoking and risk of adult asthma and COPD: an update. *Thorax* 1998; 53: 381-7.
5. LEUPENBERGER P, SCHWARTZ J, ACKERMANN-LIEBRIGER H, et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA study). *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1221-8.
6. Gruppo Collaborativo S.I.D.R.I.A. Fumo dei genitori, asma e sibili respiratori in bambini ed adolescenti. I risultati di S.I.D.R.I.A. *Epid Prev* 1998; 22: 46-54.
7. Lee PN. *Environmental tobacco smoke and mortality*. Karger, Basel, 1992.
8. GORE GB. Science, policy and ethiastic case of environmental tobacco smoke. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 325-34.
9. GROSS AJ. The risk of lung cancer in nonsmokers in the United States and its reported association with environmental tobacco smoke. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 587-98.
10. Lee PN. Many claims about passive smoking are inadequately justified. *BMJ* 1997; 314: 371.
11. HELLER WD, SCHERER G, SENNEVELD E, ADLKOFER F. Misclassification of smoking in a follow-up population study in southern Germany. *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 211-6.
12. JARVIS MJ, TUNSTALL-PEDOE H, FEYERABEND C, VESKEY C, SALAKSHEV Y. Biochemical markers of smoke absorption and self-reported exposure to passive smoking. *J Epidemiol Commun Health* 1984; 38: 325-9.
13. JARVIS MJ, TUNSTALL-PEDOE H, FEYERABEND C, et al. Comparison of tests used to distinguish smokers from non-smokers. *Am J Public Health* 1987; 77: 1425-38.
14. WALL MA, JOHNSON J, JACKO P, BENOWITZ NL. Cotinine in the serum, saliva and urine of non-smokers, passive smokers and active smokers. *Am J Public Health* 1988; 78: 699-701.
15. JARVIS MJ, RUSSELL MAJ, BENOWITZ NL, FEYERABEND C. Elimination of cotinine from body fluids: implications for non-invasive measurements of tobacco smoke exposure. *Am J Public Health* 1988; 78: 696-8.
16. SCHERER G, JARCZYK L, HELLER WD, NEURATH GB, ADLKOFER F. Pharmacokinetics of nicotine, cotinine, and 3'-hydroxycotinine in cigarette smokers. *Klin Wochenschr* 1988; 66(Suppl XI): 5-11.
17. CHOLAKIAN S, ARDAMIANI A, MCGRATH N, et al. Poor metabolisers of nicotine and CYP2D6 polymorphism. *Lancet* 1994; 343: 62-3.
18. FORASTIERE F, AGABITI N, DELI'ORCO, et al. Questionnaire data as predictors of urinary cotinine levels among nonsmoking adolescents. *Arch Environ Health* 1983; 48: 230-4.
19. HUSGAFVEL-PURSIANEN K, SORSA M, ENGSTROEM K. Passive smoking at work: biochemical and biological measures of exposures to environmental tobacco smoke. *Int Arch Occup Environ Health* 1987; 59: 337-45.
20. COGHILL C, HAMMOND KS, GANN PH. Development of epi-

demographic tools for measuring environmental tobacco smoke exposure. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 696-704.

21. Ruköö E, PRESTON-MARTIN S, SARACCI R, *et al.* Exposure of nonsmoking women to environmental tobacco smoke: a 10 country collaborative study. *Cancer Causes Control* 1990; 1: 243-52.

22. ENMONS KM, ABRAMS DB, MARSHALL R, *et al.* An evaluation of the relationship between self-report and biochemical measures of environmental tobacco smoke exposure. *Prev Med* 1994; 23: 35-9.

23. RYLANDER T, PERSHAGEN G, ERIKSSON M, BERMANN G. Parental smoking, urinary cotinine and wheezing bronchitis in children. *Epidemiology* 1995; 6: 289-93.

24. RIBAGLIATO M, BOUJMAR F, FLORET C *du* V. Assessment of exposure to environmental tobacco smoke in nonsmoking pregnant women in different environments of daily living. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 525-30.

25. SCHERER G, MEGER-KOSSIEN I, RIEDEL K, RENNER T, MEGER M. Assessment of the exposure of children to environmental tobacco smoke by different methods. *Hum Exp Toxicol* 1992; 11: 297-301.

26. TUNSTALL-PEDOE H, BROWN CA, WOODWARD M, TWEDALE R. Passive smoking by self report and serum cotinine and the prevalence of respiratory and coronary heart disease in the Scottish heart health study. *J Epidemiol Commun Health* 1995; 49: 139-43.

27. O'CONNORTZ, HOLFORD TR, LEADERER BP, HAMMOND SK, BRACKEN MB. Measurement of exposure to environmental tobacco smoke in pregnant women. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 1315-21.

28. SIEGNAN N, PONITI A, BATTISTA RN, *et al.* A randomized trial of smoking cessation interventions in general practice in Italy. *Cancer Causes Control* 1991; 2: 239-46.

29. SENORE C, BATTISTA RN, PONITI A, *et al.* Comparing participants and non-participants in smoking cessation trial. Selection factors associated with general practitioners recruitment activity. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 83-9.

30. WEISSENFELD JL, HOLLOWAY JJ, KIRISH JP. Effects of descriptive self-reports of quitting on the results of treatment trials for smoking: a quantitative assessment. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 231-43.

31. LANGONE JJ, GJINA HB, VANVUNAKIS H. Nicotine and its metabolites. Radiimmunoassays for nicotine and cotinine. *Biochemistry* 1973; 12: 5025-30.

32. HALLEY NS, AXELRAD CM, TILTON KA. Validation of self-reported smoking behaviour: biochemical analyses of cotinine and thiocyanate. *Am J Public Health* 1983; 73: 1204-7.

33. FRATERBUND G, RUSSELL MAH. Rapid gas-liquid chromatographic determination of cotinine in biological fluids. *Analyt* 1980; 105: 998-1001.

34. SAS Institute Inc. *SAS-Stat User's Guide. Version 6, IV Edition*. Cary, NC: SAS Institute Inc. 1989.